

# 川芎嗪对肺动脉高压大鼠肺血管重构的影响

高汉华<sup>1</sup>, 林小梅<sup>2</sup>, 刘映峰<sup>1</sup>

1. 南方医科大学珠江医院心内科, 广东 广州 510282

2. 惠州市第二妇幼保健院妇科, 广东 惠州 516000

**[摘要]** 目的: 观察川芎嗪对野百合碱(MCT)引起的肺动脉高压大鼠肺动脉压力及肺血管重构的影响。方法: 将30只雄性SD大鼠随机分为3组各10只。MCT组和治疗组建立大鼠肺动脉高压模型。对照组、MCT组以生理盐水灌胃, 每天2 mL, 每天1次, 连续20天; 治疗组以川芎嗪80 mg/(kg·d), 每天灌胃1次, 连续20天。检测平均肺动脉压力(mPAP)、右心室肥大指数(RVHI)、肺血管增殖细胞核抗原(PCNA)和 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达。结果: 对照组大鼠的mPAP低于MCT组( $P<0.01$ ); 治疗组、对照组大鼠的mPAP、RVHI较MCT组降低( $P<0.01$ ); MCT组肺血管PCNA及 $\alpha$ -SMA表达较治疗组、对照组增加。结论: 川芎嗪可降低MCT引起的肺动脉高压大鼠肺动脉压力, 减轻大鼠肺动脉重构。

**[关键词]** 肺动脉高压; 野百合碱(MCT); 川芎嗪

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2013)03-0190-03

肺动脉高压(PAH)是常见的心血管病症, 通常以肺血管阻力进行性升高为特征, 此类患者预后较差, 疾病进展迅速, 常因发生右心衰竭而导致死亡<sup>[1]</sup>。近年肺动脉高压的治疗有了很大进步, 新型药物的出现使患者的心功能、生活质量有了很大的改善, 增加了生存率。目前公认较为有效的药物包括: 前列环素类、内皮素受体拮抗剂、5-磷酸二酯酶抑制剂<sup>[2]</sup>, 但价格昂贵, 不能惠及多数患者。因此, 探索有效而价廉的药物具有重大现实意义。中药是中华民族瑰宝, 川芎嗪便是其中之一, 新近研究表明它有抗血小板、抗血栓, 刺激一氧化氮(NO)生成, 扩张血管, 抗炎, 抗肿瘤细胞增生等作用<sup>[3]</sup>。其中, 川芎嗪抗血小板功能主要通过抑制磷酸二酯酶活性来增强细胞内环-磷酸腺苷(cAMP), 同时减少在激活的血小板表面的GP IIb/IIIa的暴露来完成<sup>[4]</sup>。其对肺动脉高压是否有治疗作用, 值得探讨。本研究用川芎嗪对野百合碱(Monocrotaline, MCT)诱导的肺动脉高压大鼠进行干预, 观察其对肺动脉高压及肺血管重构的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 动物分组与模型制备** 清洁级雄性SD大鼠30只, 体重248~315 g。随机分为3组各10只。对照组, 一次性皮下注射等量生理盐水饲养21天; MCT组、治疗组, 一次性皮下注射MCT(50 mg/kg)饲养21天。MCT组和治疗组参照Cowan KN等<sup>[5]</sup>的方法建立大鼠肺动脉高压模型。

**1.2 干预方法** 对照组、MCT组以生理盐水每次2 mL, 每天灌胃1次, 连续20天; 治疗组以川芎嗪80 mg/kg, 每天灌胃1次, 连续20天。

## 1.3 指标检测及其方法

**1.3.1 平均肺动脉压力(mPAP)** 大鼠用2%戊巴比妥钠麻醉后固定于动物手术台, 消毒后分离一侧颈总静脉, 并于其上做一小切口, 在C臂X线透视下将冠脉导丝送到肺动脉, 沿导丝送测压管一端到肺动脉, 另一端与生物信号采集处理器相连, 直接测定平均肺动脉压力。

**1.3.2 右心室肥大指数(RVHI)** 测压完毕后, 放血处死动物, 固定、石蜡包埋左肺, 用于光镜检测和

**[收稿日期]** 2013-11-10

**[作者简介]** 高汉华(1978-), 男, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事冠心病介入治疗。

**[通讯作者]** 刘映峰, E-mail: 2314091030@qq.com。

免疫组化检测；参考 Julian RJ 等<sup>[6]</sup>介绍的方法分离右心室和左心室加室间隔，用电子天平分别称重，以右心室(RV)/左心室加心室间隔(LV+S)的重量比作为右心室肥大指数(RVHI)，并以此判断右心室的肥厚程度。

1.3.3 大鼠肺中、小动脉增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达的变化 取石蜡切片行 PCNA 免疫组化染色，利用图像分析系统，在 400 倍光镜下观察，每份标本随机观察 10 根肺中、小动脉，计数血管壁上所有平滑肌细胞数和 PCNA 染色阳性平滑肌细胞数。PCNA 增殖度(%)=(PCNA 染色阳性细胞数 / 总细胞数)× 100%。

1.3.4 大鼠肺小动脉 α - 平滑肌肌动蛋白 (α - SMA) 表达的变化 取石蜡切片，采用链霉素抗生物素蛋白 - 过氧化酶(SP)法检，利用图像分析系统，观察肺小动脉 α - SMA 的表达。

1.4 统计学方法 运用 SPSS13.0 软件进行统计学分析，计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示，3 组数据的组间比较，采用单向方差分析，方差齐性用 Lenvene 法检测，在方差齐性的基础上采用 SNK 法进行各组间数据的两两比较。

## 2 结果

2.1 各组大鼠 mPAP 变化比较 见表 1。对照组大鼠的 mPAP 低于 MCT 组( $P < 0.01$ )；治疗组大鼠的 mPAP 较 MCT 组明显降低( $P < 0.01$ )；治疗组 mPAP 与对照组比较，差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

组别	n	mPAP
对照组	10	13.64± 1.48
MCT 组	10	39.42± 5.37 <sup>①</sup>
治疗组	10	14.56± 3.27 <sup>②③</sup>

与对照组比较，<sup>①</sup> $P < 0.01$ ，<sup>②</sup> $P > 0.05$ ；与 MCT 组比较，<sup>③</sup> $P < 0.01$

2.2 各组大鼠 RVHI 比较 见表 2。对照组大鼠的 RVHI 低于 MCT 组 ( $P < 0.01$ )；治疗组大鼠的 RVHI 较 MCT 组降低 ( $P < 0.01$ )；治疗组与对照组大鼠 RVHI 比较，差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

2.3 各组大鼠 PCNA 增殖度比较 见表 3。对照组明显低于 MCT 组( $P < 0.01$ )；治疗组明显低于 MCT 组( $P < 0.01$ )；治疗组高于对照组( $P < 0.05$ )。附 PCNA 染色图，见图 1。

表 2 各组大鼠 RVHI 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	RVHI
对照组	10	0.268± 0.022
MCT 组	10	0.546± 0.124 <sup>①</sup>
治疗组	10	0.394± 0.154 <sup>②③</sup>

与对照组比较，<sup>①</sup> $P < 0.01$ ，<sup>②</sup> $P > 0.05$ ；与 MCT 组比较，<sup>③</sup> $P < 0.01$

表 3 各组大鼠 PCNA 增殖度比较( $\bar{x} \pm s$ ) %

组别	n	PCNA 增殖度
对照组	10	10.34± 0.49
MCT 组	10	41.32± 1.14 <sup>①</sup>
治疗组	10	14.28± 1.42 <sup>②③</sup>

与对照组比较，<sup>①</sup> $P < 0.01$ ，<sup>②</sup> $P < 0.05$ ；与 MCT 组比较，<sup>③</sup> $P < 0.01$

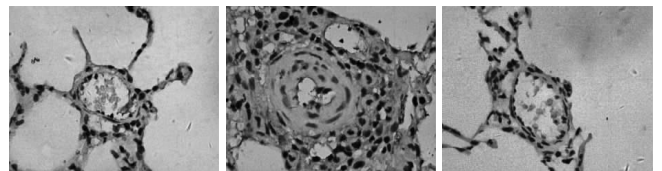


图 1 肺中、小动脉 PCNA 染色图

2.4 各组大鼠肺小动脉 α - SMA 表达 见图 2。对照组小动脉未见明显 α - SMA 表达；MCT 组可见大鼠肺小动脉 α - SMA 表达明显增强，中膜明显增厚；治疗组小动脉也有少量 α - SMA 表达。附 α - SMA 染色图。

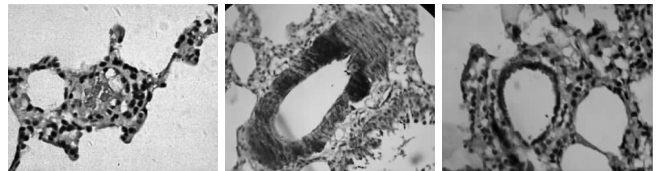


图 2 肺小动脉 α-SMA 染色图

## 3 讨论

肺动脉高压是常见的心血管病症，主要病理改变是肺血管收缩、原位血栓形成、肺血管重构，其发病机理尚未完全明确。目前研究表明<sup>[7]</sup>，内皮细胞损伤、功能失调，平滑肌细胞迁移、增殖以及原位血栓形成是肺动脉高压发生、发展的重要病理生理基础，肺动脉平滑肌细胞增殖、迁移以及细胞外基质异常沉积所引起的肺血管结构重建是肺动脉高压形成的中心环节。通过给动物皮下或静脉注射 MCT 诱发肺动脉高压是一个常用的、成熟的动物模型<sup>[8]</sup>。

Henriques CT 等<sup>[9]</sup>的实验表明 MCT 能够作用于肺动脉系统, 诱导肺动脉内皮损伤, 引起炎性细胞浸润, 平滑肌细胞增殖、肥大等一系列病理改变, 形成“炎症性”肺动脉高压。

川芎嗪是从川芎根茎中提取分离的生物碱, 其有效成分为四甲基吡嗪<sup>[10]</sup>。现代药理研究证明川芎嗪具有抗血小板聚集、扩张小动脉、改善微循环和脑血流的作用<sup>[11]</sup>, 其机制可能有: ①扩张肺血管: 川芎嗪可提高环磷酸腺苷含量, 并能抑制动脉 ET-1 产生, 促进 NO 分泌, 扩张肺血管、肺毛细血管, 降低肺动脉压和毛细血管内压<sup>[12]</sup>; ②抗凝、抗血栓: 川芎嗪可抑制血小板聚集, 能抑制血栓素 A<sub>2</sub> 合成酶的活性, 减少血栓素 A<sub>2</sub> 的合成和释放, 具有抗血栓作用<sup>[13]</sup>; ③抗炎: 川芎嗪通过减少嗜酸性粒细胞在肺组织的浸润, 拮抗炎症<sup>[14]</sup>。

本实验发现, 治疗组大鼠 mPAP 较 MCT 组明显降低; 治疗组、对照组大鼠 mPAP 比较无差异。笔者认为川芎嗪对 MCT 诱导的肺动脉高压有治疗作用。而治疗组大鼠的 RVHI 较 MCT 组明显降低, 且治疗组大鼠肺中、小动脉 PCNA、 $\alpha$ -SMA 表达明显低于 MCT 组。推断川芎嗪通过抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖从而减轻肺动脉重建, 降低肺动脉压。川芎嗪抑制平滑肌细胞增殖的机制, 需进一步探索。

#### [参考文献]

- [1] 程显声, 郭英华, 何建国. 1996-2005 年阜外心血管病医院肺动脉高压住院构成比变化[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 251-254.
- [2] 郑泽琪, 李宾公, 王梦洪. 阿托伐他汀联合西地那非治疗肺动脉高压的临床研究[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(5): 352-354.
- [3] 杨雪梅. 川芎嗪药理作用研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(3): 215-217.
- [4] 吴鸿, 高水波, 王振涛. 川芎嗪对血小板活化钙信号的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 256-267.
- [5] Cowan KN, Heilbut A, Hum PIT, et al. Complete reversal of fatal pulmonary pertension in rats by a serine elastase inhibitor [J]. Nat Med, 2000, 6(6): 698-702.
- [6] Julian RJ, Caston LJ, Leeson S. The effect of dietary sodium on right ventricular failure-induced ascites, gain and fat, deposition in meat-type chickens[J]. Can J Vet Res, 1992, 56(3): 214-219.
- [7] Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(12 Suppl S): 25S-32S.
- [8] Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition [J]. J Clin Invest, 2005, 115(10): 2811-2821.
- [9] Henriques CT, Brandao NA, Mbreira CD, et al. Effects of TNF- $\alpha$  blockade in monocrotaline induced pulmonary hypertension[J]. Rev Port Cardiol, 2008, 27(3): 341-348.
- [10] 刘会芳. 川芎嗪对心血管系统的作用及机制研究进展[J]. 中国药房, 2007, 18(9): 706.
- [11] 吴义, 刘升明. 川芎嗪治疗老年人肺动脉高压及其与内皮素的关系[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2009, 30(2): 198-200.
- [12] 张琦祺, 黄海茵, 杨佩兰. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病进展[J]. 新中医, 2007, 39(1): 45.
- [13] 杨雪梅. 川芎嗪药理作用研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(3): 215.
- [14] 刘丽, 吴世满. 川芎嗪对致敏大鼠气道炎症气道重塑的影响和作用机制[J]. 中国药物与临床, 2009, 9(5): 378.

(责任编辑: 马力)